Aus dem Zentrum für Innere Medizin und Neurologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. F. Loogen

Bedeutung der HDL-Phospholipide in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

BEATRIX OEHM-DRESLER

1987

UNIV.
LEIDEN
KNL.

Aus dem Zentrum für Innere Medizin und Neurologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. F. Loogen

Bedeutung der HDL-Phospholipide in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

BEATRIX OEHM-DRESLER

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0074

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. med. A. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. med. H. Kuhn

Koreferent
gez.: Prof. Dr. med. M. Berger

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Für die Überlassung des Themas und
die fürsorgliche Betreuung danke ich
Herrn Prof. Dr. med. H. Kuhn.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn
Dr. med. R. G. Kladetzky.

Bedeutung der HDL-Phospholipide in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

HDL- Phospholipids in coronary heart disease

Summary: HDL-phospholipids as phosphatidylcholine and sphingomyelinwhich are the main lipids of HDL- are examined in a group of angiographied patients. Furtheron cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol - free and esterifried - and apolipoprotein AI are determined. The control groups consist of patients with normal coronary arteries, at which the patients with congenital or acquired heart failure or cardiomyopathies are seperated into control group 2.

Both control groups show significantly lower cholesterol (♂ I 212 mg/dl, II 210 mg/dl, CHD 237 mg/dl, ♀ I 217 mg/dl, II 208 mg/dl, CHD 248 mg/dl; $p < 0.01$), triglycerides (♂ I 162 mg/dl, II 154 mg/dl, CHD 202 mg/dl, ♀ I 127 mg/dl, II 139 mg/dl, CHD 178 mg/dl, $p > 0.01$) and higher HDL-cholesterol (♂ I 45,1 mg/dl, II 43,9 mg/dl, CHD 39,6 mg/dl, ♀ I 54,9 mg/dl, II 51,3 mg/dl, CHD 45,9 mg/dl). No significant differences of apo AI and HDL-phospholipids were seen. The specified analysis of HDL-cholesterol shows that the decrease of HDL-cholesterol was caused by a decrease of free and esterified cholesterol.

The discriminant analysis confirmed cholesterol as main risk factor, followed by HDL-cholesterol, age, smoking, hypertention and triglycerides. The study does not suggest HDL-phospholipids as risk parameters for CHD.

Schlüsselwörter: High Density Lipoproteine, koronare Herzkrankheit; HDL-Phospholipide, Risikofaktoren.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

Die HDL-Phospholipide und Sphingomyelin - die den Hauptlipidanteil der HDL-Lipide darstellen - haben wir neben Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin und Apo AI in einem Kollektiv koronarographierter Patienten untersucht. Die Kontrollgruppen bildeten Patienten mit angiographisch unauffälligen Koronararterien, wobei Kontrollgruppe II Patienten mit angeborenen bzw. erworbenen Herzfehlern und Kardiomyopathien umfaßt.

Beide Kontrollgruppen haben signifikant niedrigere Cholesterinwerte (♂ I 212 mg/dl, II 210 mg/dl, KHK 237 mg/dl, ♀ 217 mg/dl, II 208 mg/dl, KHK 248 mg/dl; $p < 0.01$) Triglyzeridwerte (♂ I 162 mg/dl, II 154 mg/dl, KHK 202 mg/dl, ♀ I 127 mg/dl, II 139 mg/dl, KHK 178 mg/dl, $p > 0.01$) und höhere HDL-Cholesterinwerte (♂ I 45,1 mg/dl, II 43,9 mg/dl, KHK 39,6 mg/dl, ♀ I 54,9 mg/dl, II 51,3 mg/dl, KHK 45,9 mg/dl). Keine signifikanten Unterschiede wurden für Apo AI und HDL-Phospholipide festgestellt. Die detaillierte Analyse des HDL-Cholesterins ergab, daß die Abnahme des HDL-Cholesterins sowohl auf einer Verminderung des freien als auch des veresterten Cholesterins beruhte.

Die Diskriminanzanalyse bestätigte Cholesterin als Hauptrisikofaktor, gefolgt von HDL-Cholesterin, Alter, Rauchen, arterieller Hypertonie und Triglyzeriden. Die HDL— Phospholipide erwiesen sich nicht als geeignete Risikoparameter.

H. Kuhn

Prof. Dr. med. H. Kuhn

E i n l e i t u n g

HDL-Cholesterin und Apo AI haben in zahlreichen epidemiologischen und klinischen Studien ihre Bedeutung als Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung gezeigt (1 - 3). Apo AI und Cholesterin sind jedoch nur ein Teil der HDL-Partikel, deren Hauptlipidanteil aus Phospholipiden besteht (4). Aus diesem Grund haben wir Patienten, die koronarographiert wurden, neben HDL-Cholesterin das freie HDL-Cholesterin, die HDL-Cholesterinester, Apo AI sowie die Hauptphospholipide Lezithin und Sphingomyelin untersucht. Ziel der Studie war festzustellen, ob Phospholipide als Risikoparameter geeignet sind.

Patienten und Methoden

P a t i e n t e n

Alle Patienten, die in einem Jahr stationär in der Klinik untersucht wurden und sich einer Herzkatheteruntersuchung mit Koronarographie unterzogen, wurden unselektiert in die Studie aufgenommen. Die Blutabnahmen erfolgten nach 12 bis 16 Stunden Nüchternperiode. Die Lipidanalysen Cholesterin und Triglyzeride wurden mit enzymatischen Testen (CHODPAP sowie vollenzymatischer Test für die Triglyueride, Boehringer Mannheim) durchgeführt (5,6). Das HDL-Cholesterin und die HDL-Cholesterinester wurden nach Fällung mit Phosphorwolframsäure/Magnesiumclorid im überstand bestimmt (7). Die Phospholipide, HDL-Lezithin und HDL-Sphingomyelin wurden mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt (8). Das Apoprotein AI wurde mittels Laser-Nephelometrie (9) mit spezifischen Antikörpern gemessen.

An Routineblutuntersuchungen wurden Transaminasen, Harnsäure, Nüchternblutzucker sowie orale Glukosetoleranztest mit 100 g Glukose, Harnstoff, Kreatinin, Gesamteiweis und Eiweiselektrophorese sowie Urinstatus bestimmt.

Anhand der anamnestischen Angaben wurden die Patienten entsprechend ihren Rauchgewohnheiten in eine Gruppe von Nichtrauchern, d.h. länger als 6 Monate nicht geraucht, sowie Raucher mit weniger bzw. mehr als 10 Zigaretten pro die eingeteilt. Anhand der Angaben über den täglichen Alkoholkonsum wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 umfaßt Patienten, die keinen oder nur gelegentlich Alkohol tranken, Gruppe 2, die regelmäßig kleinere Mengen Alkohol tranken und Gruppe 3, die regelmäßig größere Mengen, d.h. täglich über 1 Liter Bier oder entsprechende Alkoholmengen zu sich nahmen.

Bei der späteren Auswertung wurden Gruppe 1 und Gruppe 2 zusammengefaßt und der Gruppe 3 gegenübergestellt. Es wurden nur die Medikamente berücksichtigt, die regelmäßig in den letzten Wochen vor stationärer Aufnahme eingenommen wurden. Hier interessierten insbesondere Diuretika (Thiazide, Chlothalidon), B-Rezeptorenblocker, Dicoumarol und Prazosin. Es wurden anamnestisch angegebene Organerkrankungen wie Diabetes mellitus, Nieren-, Lebererkrankungen und Schilddrüsenfunktionsstörungen erfaßt. Patienten wurden als Hypertoniker klassifiziert, bei denen anamnestisch ein Hypertonus bekannt war oder Personen, die mehrere Blutdruckwerte über 160/95 mm Hg während des stationären Aufenthaltes hatten.

Anhand des Koronarographiebefundes wurden die Patienten in Kontrollgruppen, Gruppen mit Koronarsklerose und eine Gruppe mit KHK-Patienten eingeteilt. Patienten mit unauffälligen Koronararterien kamen in die Kontrollgruppen. Indikation zur Koronarographie waren Thoraxschmerzen, pathologisches Ruhe- bzw. Belastungs-EKG oder Herzrhytmusstörungen. Kontrollgruppe 1 umfaßt die Patienten, die in der weiterführenden invasiven und nicht invasiven Diagnostik unauffällig waren. Kontrollgruppe 2 schließt Patienten mit erworbenen oder angeborenen Herzfehlern und Kardiomyopathien (dilatative und hypertrophische) ein. Patienten mit nicht signifikanten Stenosen, d.h. Wandveränderungen unter 50 Prozent des Lumendurchmessers der Koronararterien wurden der Koronarsklerosegruppe zugeordnet. Hier wurde unterschieden zwischen Patienten mit leichten Wandunregelmäßigkeiten (leichte Koronarsklerose) und schweren diffusen Wandveränderungen (schwere Koronarsklerose)

Patienten mit signifikanten Stenosen der Koronararterien, d.h. Lumeneinengung über 50 Prozent, wurden der KHK-Gruppe zugeteilt. Es wurde hierbei nochmals nach Gefäßveränderungen in Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankungen unterteilt.

Statistik:
Zum statistischen Vergleich der Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test und zum Einzelvergleich der Nemenyi-Test durchgeführt. Zum Studium des Einflusses der verschiedenen Parameter auf die Lipide wurde eine multiple Regressionsanalyse mit schrittweisem Ausschluß einzelner Parameter gerechnet. In der Diskriminanzanalyse wurden die best trennenden Parameter zwischen Kontrollpatienten und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ermittelt (10,11).

E r g e b n i s s e

In der Studie wurden 826 Männer und 528 Frauen aufgenommen, von denen sämtliche Befunde und klinische Daten erhoben werden konnten.

Kontrollgruppe 1 und 2 unterscheiden sich statistisch zwar signifikant im Altersmittelwert von den KHK-Patienten, der Unterschied ist jedoch biologisch nicht bedeutend, sodaß auf eine altersbezogene Korrektur der Lipide verzichtet wurde. Der Broca-Index unterscheidet sich nicht signifikant zwischen beiden Kontrollgruppen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

Die Kontrollgruppen 1 und 2 zeigen in ihren Mittelwerten von Cholesterin, Triglyzeriden, LDL-Cholesterin keine signifikanten Unterschiede. Nur das HDL-Cholesterin ist bei den Frauen der Kontrollgruppe 2 signifikant niedriger. Patienten mit koronarer Herzerkrankung unterscheiden sich jedoch von den beiden Kontrollgruppen signifikant in sämtlichen Lipidparametern. Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride sind signifikant erhöt. Dies ist für das Cholesterin und das LDL-Cholestrin deutlicher für die weiblichen Patienten, die Differenz in den Triglyzeriden ist ausgeprägter bei den Männern. Auch die Triglyzeridwerte der Kontrollgruppe sind bei den Männern höher als bei den Frauen. Die HDL-Cholesterinwerte sind bei KHK-Patienten signifikant niedriger als bei beiden Kontrollgruppen.

Die Bilder 1 bis 3 zeigen Cholesterin-, HDL-Cholesterin- und Triglyzeridmittelwerte mit Standardabweichung für Kontrollgruppe, Koronarsklerosegruppe und KHK-Gruppe, aufgeteilt nach

dem Schweregrad der Gefäßveränderungen. Patienten mit schwerer Koronarsklerose zeigen höhere Cholesterin- und Triglyzeridwerte als Patienten der Kontrollgruppe und Patienten mit leichter Koronarsklerose. Signifikant sind diese Veränderungen jedoch nur für das Cholesterin. Cholesterin und Triglyzeride korrelieren mit dem Schweregrad der Gefäßveränderungen. Diese Korrelation ist bei den Frauen ausgeprägter für das Cholesterin, bei den Männern korreliert der Schweregrad der Gefäßveränderungen besser mit den Triglyzeriden. Es besteht keine Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und dem Schweregrad der Koronarsklerose.

Tabelle 2 zeigt die verschiedenen HDL-Lipidwerte und Apo-AI-Werte für beide Kontrollgruppen und die KHK-Gruppen. Das HDL-Cholesterin ist signifikant niedriger bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Diese Abnahme ist sowohl auf eine Verminderung des freien HDL-Cholesterins als auch der HDL-Cholesterinester zurückzuführen. Die Differenzen sind jedoch nicht signifikant. Während das HDL-Sphingomyelin keine unterschiedlichen Mittelwerte zeigt, besteht für das HDL-Lezithin ein Trend zu höheren Werten bei der Arteriosklerosegruppe. Ebenfalls konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede der Apo-AI-Werte finden. Die KHK-Patienten zeigen niedrigere Apo AI-Werte als die beiden Kontrollgruppen. Bei den Frauen hingegen sind die Apo AI-Werte in der Arteriosklerosegruppe höher las in den Kontrollgruppen.

In Tabelle 3 sind die Werte der multiplen Regressionsanalyse wiedergegeben. Hier wurden die Lipide, exogene Faktoren wie Rauchen, Alkohol und Medikamente und die Variablen Alter und

Körpergewicht eingeschlossen. In Tabelle 3 sind die Korrelationen der Lipide untereinander nicht dargestellt, es werden nur der Einfluß der exogenen Faktoren auf die Lipidparameter gezeigt. Signifikante Korrelationen bestehen zwischen dem Serumcholesterinwert und dem Alter der Patienten. Während bei den Frauen eine positive Korrelation zwischen Alter und Serumcholesterin gefunden wurde, besteht eine negative Korrelation zwischen dem Cholesterinwert und dem Alter bei den Männern. Außer zum Cholesterinwert besteht besteht eine positive Korrelation zwischen Alter und dem HDL-Sphingomyelin, keine Korrelation zum HDL-Cholesterin, Apo AI und den Triglyzeriden. Körperliches Übergewicht mit Broca-Index über 120 und Hyperurikämie korrelieren positiv mit den Trglyzeridwerten. Auch hier besteht kein signifikanter Bezug zum HDL-Cholesterin oder Apo AI. Von exogenen Faktoren zeigen Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum Korrelationen zu den High Density Lipoproteinen. Es läßt sich eine negative Beziehung zwischen Rauchen und HDL-Cholesterin bezw. Apo AI nachweisen, wobei sich jedoch keine Korrelation zur konsumierten Zigarettenmenge feststellen ließ. Signifikante positive Korrelationen bestehen zwischen HDL-Cholesterin und Apo AI und dem Alkoholkonsum. Eine Korrelation zur täglichen Alkoholmenge wurde nicht errechnet, da die anamnestischen Angaben zu ungenau waren. Von den berücksichtigten Medikamenten zeigten Beta-Rezeptorenblocker und Thiaziddiuretika signifikante Beziehungen zu den Lipiden. Die Thiazide weisen hier eine negative Korrelation zum Gesamt-Cholesterin auf. In diesem Kollektiv ergab die Regressionsanalyse eine negative Korrelation zwischen Beta-Rezeptorenblocker und Triglyzeriden und den HDL-

Sphingomyelinen, positive Korrelationen zum HDL-Lezithin und Apo AI.

In Bild 4a und b sind die Beziehungen zwischen Alter und Cholesterin bzw. Triglyzeriden näher aufgeschlüsselt. Bei den männlichen Kontrollpatienten besteht kein Zusammenhang zwischen den gewählten Altersgruppen und dem Cholesterinwert. In der KHK-Gruppe finden wir eine signifikante Abnahme des Serumcholesterins mit dem Alter. Bei den weiblichen Patienten hingegen steigt in beiden Gruppen der Cholesterinwert mit dem Alter signifikant an. Die Triglyzeridwerte sind bei den männlichen Patienten über 60 Jahren signifikant niedriger als in den jüngeren Altersgruppen. Es findet sich jedoch keine strenge negative Korrelation zu dem Alter. Bei den Frauen steigt mit dem Alter bis zum 60. Lebensjahr der Trglyzeridspiegel signifikant an, zeigt jedoch bei Patienten über 60 Jahren eine abnehmende Tendenz.

Tabelle 4 gibt die Ergebnisse der Diskriminanzanalyse für die einzelnen Risikofaktoren wieder. Die HDL-Phospholipide zeigten keine signifikante Diskriminanzfunktion. Dies war bei nicht signifikanten Mittelwertsunterschieden zwischen den Gruppen auch nicht zu erwarten. Als bester Diskriminator erwies sich in unserem Kolletiv das Gesamtcholesterin, es zeigt in unserem Kollektiv bessere diskriminatorische Eigenschaften als das HDL-Cholesterin. Es folgt dem Cholesterin das Alter als signifikanter Risikofaktor. Dieser steht in seiner Bedeutung noch vor dem Zigarettenkonsum und der arteriellen Hypertonie. In unserer Studie erweisen sich die Serumtriglyzeride ebenfalls als signifikanter Diskriminator zwischen Kontrollgruppen und KHK-Patienten.

Diskussion

Selektionskriterium für die Diagnose der koronaren Herzerkrankung ist in der vorliegenden Arbeit das Ergebnis des Koronarographiebefundes gewesen. Patienten mit Hämodynamisch wirksamen Stenosen mindestens einer Herzkranzarterie wurden als KHK-Patienten klassifiziert. Die Koronarographie als Selektionskreterium hat den Vorteil, den Schweregrad der Gefäßveränderungen und auch hämodynamisch nicht relevante, d. h. klinisch stumme Koronarsklerose zu erfassen. Der Nachteil besteht darin, daß die Kontrollgruppe keinen gesunden Bevölkerungsquerschnitt darstellen kann, sondern Patienten mit erworbenen oder angeborenen Herzfehlern, Kardiomyopathien und Personen umfaßt, die aufgrund von Angina pectoris-Symtomatik, EKG-Veränderungen und Herzrhytmusstörungen koronarographiert worden sind. Aus diesem Grund haben wir die Patienten mit angiographisch unauffälligen Koronararterien in zwei Kontrollgruppen aufgeteilt. Kontrollgruppe i umfaßt Patienten, die wegen Angina pectoris, pathologischem Ruhe- bezw. Belastungs-EKG und Herzrhytmusstörung koronarographiert worden sind. Kontrollgruppe 2 Patienten mit angeborenem bzw erworbenem Herzfehler und Kargiomyopathien. Zwischen beiden Kontrollgruppen bestehen keine Differenzen in den Lipidparametern Cholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin, nur bei den Frauen sind in der Kontrollgruppe 2 HDL-Cholesterin und Apo AI gering vermindert. Im Vergleich zu den KHK-Patienten sind Jedoch in beiden Kontrollgruppen Cholesterin, Triglyzeride und LDL-Cholesterin signifikant niedriger, das HDL signifikant höher. Der Schweregrad der Gefäßveränderungen korreliert mit Cholesterin und Triglyzeriden (13). Dieser ist bei den Frauen besser mit dem Serumcholesterin korreliert, bei

den Männern jedoch besser mit den Serumtriglyzeriden. Patienten mit schwerer Koronarsklerose unterscheiden sich von Patienten mit normalen Koronararterien ebenfalls durch signifikant höhere Cholesterin- und Triglyzeridwerte sowie tendenziell niedrigere HDL-Cholesterinwerte. Patienten mit leichten Gefäßveränderungen zeigen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe. Die Diskriminanzanalyse bestätigt auch für unsere Studie die klassischen Risikofaktoren Cholesterin, Zigarettenrauchen und arterielle Hypertonie (12). Zu den Klassichen Risikofaktoren gesellen sich das HDL-Cholesterin und das Alter. Das HDL-Cholesterin erweist sich in diesem Kollektiv als weniger potenter Diskriminator als das Gesamt-Cholesterin (1). Wie auch in unserer vorhergehenden Studie (14) erweisen sich die Triglyzeride als signifikanter Diskriminator. Dies bleibt trotz Einschluß anderer Faktoren wie HDL-Cholesterin, Broca-Index und Harnsäure bestehen. Die Bedeutung der Triglyzeride als Risikofaktor wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert (15,16). Für die unterschiedliche Bedeutung der Triglyzeride in verschiedenen Populationen sind sicherlich exogene, wie z. G. alimentäre Faktoren (17) und genetische Faktoren (16,19) verantwortlich. Der hohe Anteil von Patienten in unserem Kollektiv mit Hyperlipoproteinämien in den Altersgruppen unter 50 spricht dafür, daß in diesem Kollektiv genetische Hyperlipoproteinämien eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der vorzeitigen koronaren Herzerkrankung spielen.

Die detaillierte Analyse des HDL-Cholesterins ergab, daß die Abnahme des HDL-Cholesterins sowohl auf eine Abnahme des Cholesterinester als auch des freien HDL-Cholesterins beruht (20). Die Änderung

der Cholesterinester und auch des freien Cholesterins sind jedoch im Gegensatz zu dem des Gesamt-HDL-Cholesterins nicht signifikant. Auch die Zunahme des HDL-Lezthins bei den Patienten mit koronarer Herzerkrankung erweist sich nicht als signifikant. Keine Änderungen sehen wir bei dem HDL- Sphingomyelin. Im Gegensatz zu dem Ergebnis unserer Studie erwies sich HDL-Lezithin neben Apo AI und AII als signifikanter Diskriminator bei Patienten mit Schlaganfällen (21). Für die koronare Herzerkrankung konnten wir die Bedeutung der HDL-Phospholipide nicht bestätigen. Auch für den Parameter Apo AI ergab sich im Gegensatz zu unserer vorausgehenden Studie (14) und zahlreichen anderen Untersuchungen (22-25) für dieses Kollektiv keine signifikante Diskriminanzfunktion. Bei den Männern liegt zwar ein Trend zu niedrigen Apo AI-Werten bei KHK-Patienten vor, Frauen mit koronarer Herzerkrankung haben im Mittel sogar höhere Apo AI-Spiegel. Es besteht zwear eine signifikante Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und Apo AI, die Komposition der HDL-Partikel unterliegt jedoch zahlreichen Stoffwechselinteraktionen und exogenen Einflüssen (26). Daher haben wir eine multiple Regression zum Studium des Einflusses verschiedener exogener Faktoren auf den Lipidstoffwechsel durchgeführt. Hier zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Alkohol und HDL-Cholesterin bzw. Apo AI und eine negative Korrelation zwischen Rauchen und HDL-Cholesterin bezw. Apo AI. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Untersuchungsergebnissen (27-29). Weitere Korrelationen wurden zwischen Beta-Rezeptorenblocker und Apo AI und HDL-Phospholipiden errechnet, keine Korrelation zum HDL-Cholesterin in unserem Kollektiv

(30). Nicht erfaßt wurden von uns Antikonzeptiva, sodaß es Spekulation bleiben muß, ob die hohen Apo-AI-Werte bei Frauen mit koronarer Herzerkrankung auf Hormonsubstitution zurückzuführen sind (31). Insgesamt dürfen zahlreiche exogene Faktoren den Lipoproteinmetabolismus und die Komposition desn HDL-Partikels beeinflussen. Sie spielen möglicherweise in einem klinischen Kollektiv eine größere Rolle als bei prospektiven epidemiologischen Studien.

Als Nebenbefund ist erwähnenswert, daß wir eine negative Beziehung zwischen Thiaziddiuretika und Serumcholesterin fanden (32). Die negative Korrelation zwischen Beta-Rezeptorenvlocker und Triglyzeriden steht im Gegensatz zu anderen Ergebnissen (33,34) und bedarf weiterer Überprüfung.

Abschließend möchten wir das Ergebnis unserer Untersuchung zusammenfassen: Die Bedeutung der klassischen Risikofaktoren Cholesterin, HDL-Cholesterin, Alter, Rauchen, arterielle Hypertonie und Triglyzeride haben sich in diesem Kollektiv bestätigt. Die HDL-Phospholipide erscheinen uns nicht sinnvoll, neben den routinemäßigen Lipidbestimmungen (Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin bezw. LDL-Cholesterin) Quantifizierungen und Phospholipiden und auch Apoproteinen durchzuführen. Es sollte versucht werden, mittels anderer Techniken, genetischen Stoffwechseldefekten auf die Spur zu kommen, um hiermit Risikogruppen für die koronare Herzerkrankung zu finden.

	Kontrollgruppen I	Kontrollgruppen II	KHK-Gruppe	Kontrollgruppen I	Kontrollgruppen II	KHK-Gruppe
Anzahl	124	261	441	118	325	85
Alter (Jahren)	47,2±10,4[2,5]	50,0± 10,6[5]	53,4± 6,7	47,9± 11,6[5]	48,8± 12,6[4]	54,6± 7,5
Brocaindex	103,5± 10,8[3]	103,4± 14,8[4]	106,3± 10,8	106,1± 14,8	103,2± 15,1	102,6± 15,4
Cholesterin(mg/dl)	212 ± 46,9[5]	210 ± 43,6[5]	237 ± 43,9	217 ± 59,2[5]	208 ± 51,4[5]	248 ± 62,2
Triglyceride(mg/dl)	162 ± 90,9[5]	159 ± 94,9[5]	202 ± 115,6	127 ± 66,1[5]	139 ± 83,1[4]	178 ±116,9
LDL-Cholesterin (mg/dl)	139 ± 43,5[5]	141 ± 40,1[5]	161 ± 42,8	136 ± 41,3[5]	134 ± 45,4[5]	173 ± 56,3
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45,1± 12,8[5]	43,9± 11,5[5]	39,6± 9,8	54,9± 18,9[1,5]	51,3± 16,3[3]	45,9± 13,7

[1] $p < 0,05$ [2] $p < 0,01$ gegenüber Kontrollgruppe I

[3] $p < 0,05$ [4] $p < 0,01$ [5] $p < 0,001$ gegenüber KHK-Gruppe

Tabelle 1. Mittelwerte und Standardabweichungen der Männer (links) und Frauen (rechts)

	Kontrollgruppen I	Kontrollgruppen II	KHK-Gruppe	Kontrollgruppen I	Kontrollgruppen II	KHK-Gruppe
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45,1±12,8[5]	43,9±11,5[5]	39,6±9,8	54,9±18,9[1,5]	51,3±16,3[3]	45,9±13,7
HDL-Cholesterinester (mg/dl)	31,7± 8,5	31,6± 7,6	30,1± 7,7	36,4± 7,9	35,6±10,3	33,1± 9,2
freies HDL-Cholesterin (mg/dl)	13,4± 3,2	12,1± 3,4	9,5± 3,2	18,5± 5,9	15,7± 4,6	12,6± 3,6
HDL-Lecithin (mg/dl)	92,8±32,1	93,2±32,9	98,2±31,5	98,4±36,5	96,0± 29,5	104,5±31,8
HDL-Sphingomyelin (mg/dl)	18,5± 6,7	18,7± 6,6	18,9± 7,1	20,4± 8,8	19,6± 7,5	21,6± 8,2
Apo-AI (mg/dl)	114,5±33,5	110,7±38,6	108,8±37,0	120,0±35,9	114,2±35,2[3]	127,0±41,0

[1] $p < 0,05$ [2] $p < 0,01$ gegenüber Kontrollgruppe II

[3] $p < 0,05$ [4] $p < 0,01$ [5] $p < 0,001$ gegenüber KHK-Gruppe

Tabelle 2. siehe Tabelle 1

Variable	Diskriminanzfunktion
Cholesterin	2,58[1]
HDL-Cholest.	-1,17[1]
Alter	0,97[1]
Rauchen	0,65[1]
Hochdruck	0,47[1]
Triglyceride	0,43[1]

[1] $p < 0,00001$

Tabelle 3. Diskriminanzanalyse für Männer und Frauen

unabhängige Variable	Lipide/Apo AI		ß-Werte
Alter	Cholesterin	♂	-0,140[2]
		♀	0,360[3]
	HDL-SPM		0,083[1]
Brocaindex 12o	Triglyceride		0,0899[1]
Hyperuricaemie	Triglyceride		0,0994[1]
Rauchen	HDL-Cholesterin		-0,170[3]
	Apo AI		-0,108[1]
Alkohol	HDL-Cholesterin		0,103[3]
	Apo AI		0,274[3]
Betablocker	Triglyceride		-0,0994[1]
	HDL-Lezithin		0,123[3]
	HDL-SPM		-0,106[2]
	Apo AI		0,197[1]
Thiazid-Diuretika	Cholesterin		-0,130[3]

[1] $p < 0,1$; [2] $p < 0,05$; [3] $p < 0,001$

Tabelle 4. Multiple Regressionsanalyse

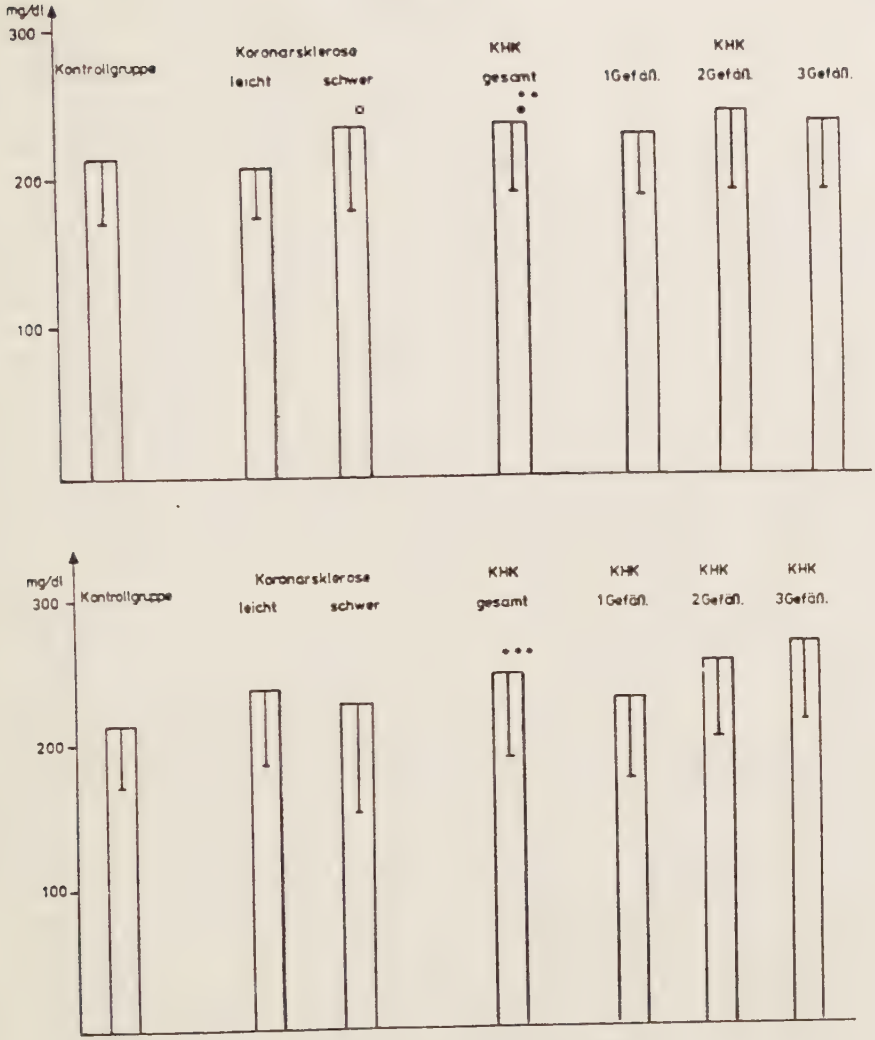


Abb. 1. Cholesterin (X ± SD) oben Männer, unten Frauen

Die Symbole geben die Signifikanzen an,

o Vergleich der Koronarsklerose mit der Kontrollgruppe,

• KHK Gruppe mit Koronarsklerose,

* KHK Gruppe mit Kontrollgruppe;

die Anzahl der Symbole bedeutet die Signifikanz,

1 Symbol $p < 0.05$ 2 Symbole $p < 0.01$ 3 Symbole $p < 0.001$

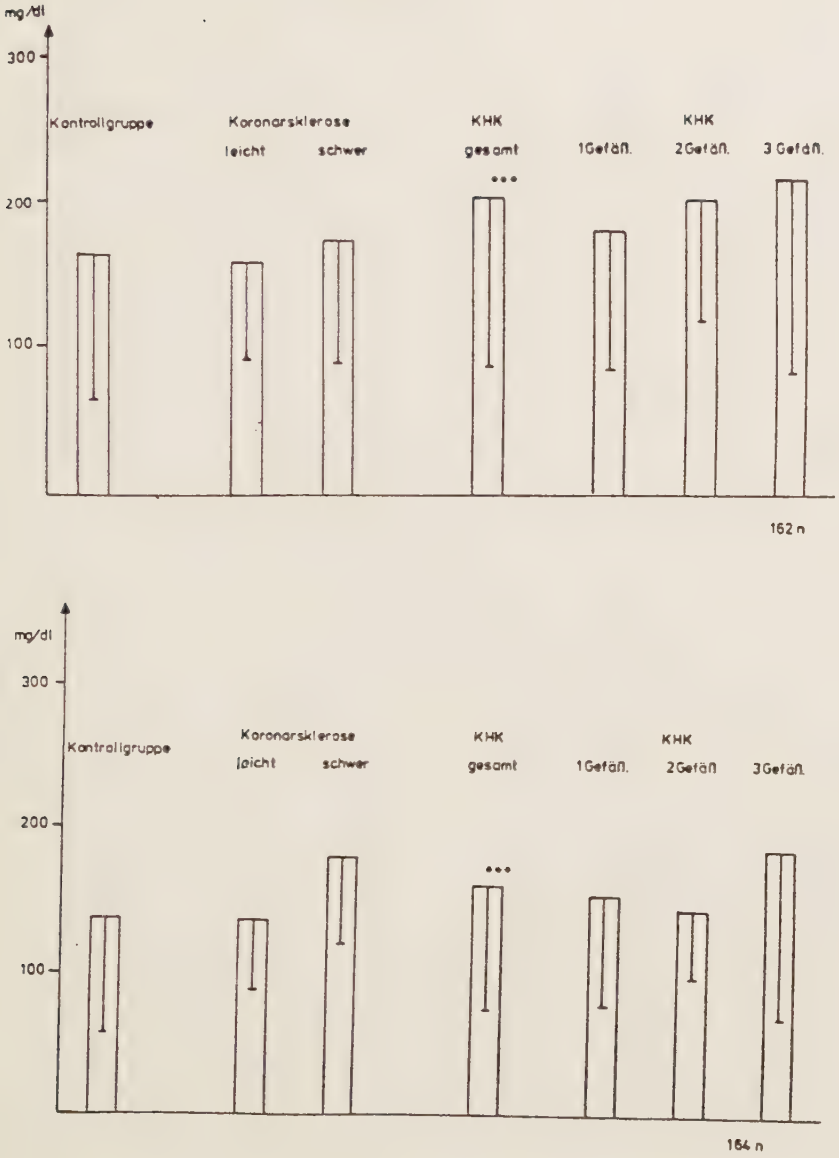
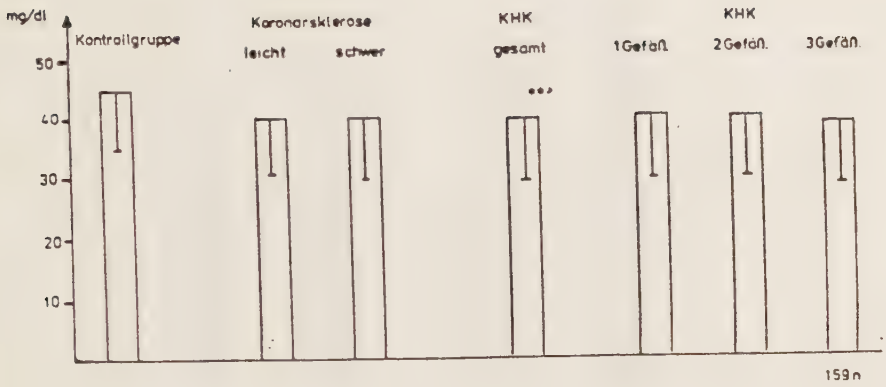


Abb. 2. Triglyzeride; oben Männer, unten Frauen

Signifikanzen siehe Abbildung 1



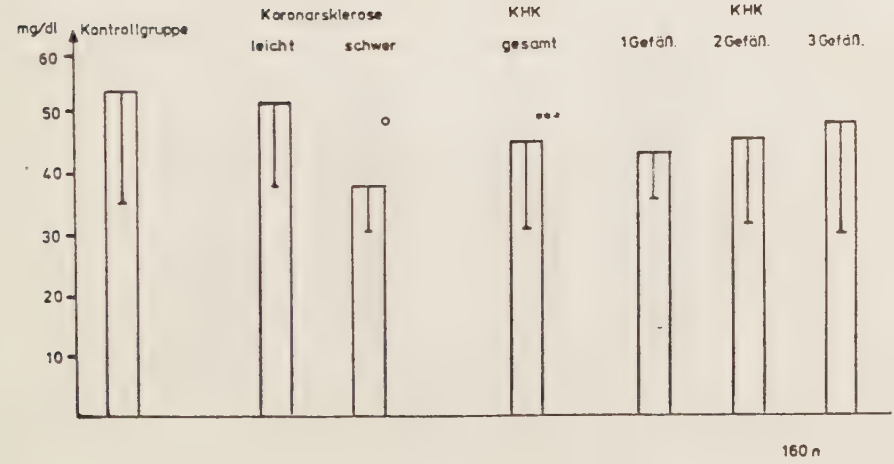


Abb. 3. HDL-Cholesterin; Männer oben, Frauen unten
Signifikanzen siehe Abbildung 1

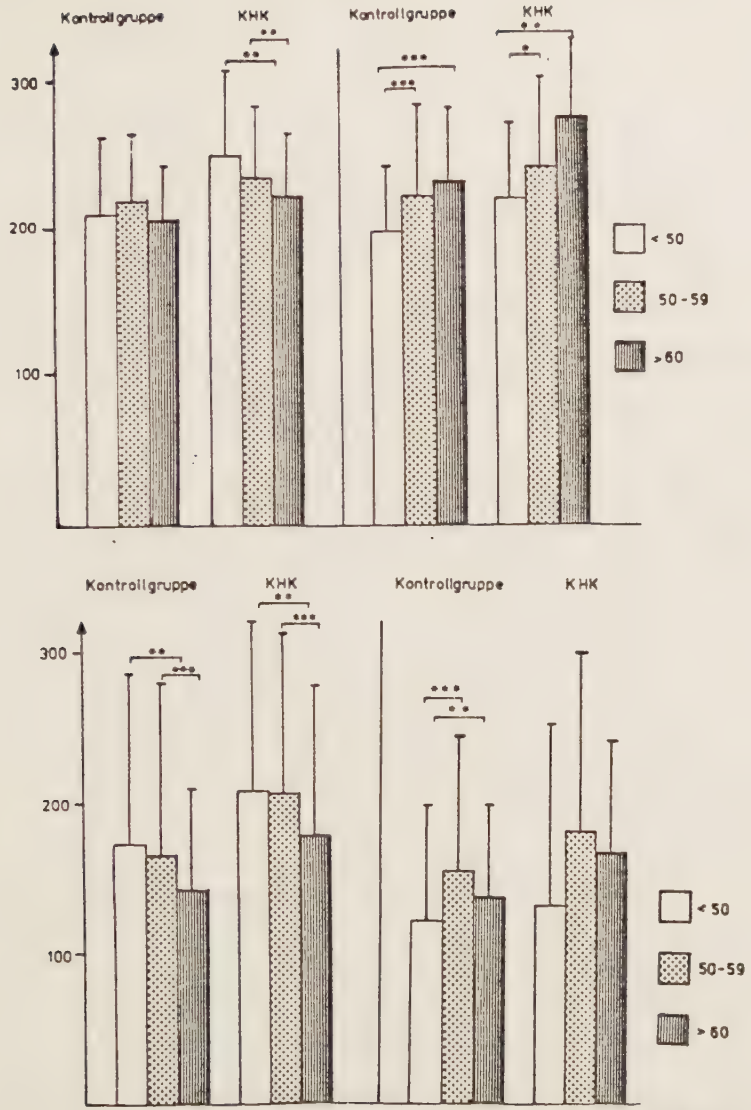


Abb. 4a. und 4b. Cholesterinwerte und Triglyzeridwerte für verschiedene Altersgruppen (links Männer, rechts Frauen)

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Literatur

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon E,(1974)
Cholesterol in prediction of atherosclerotic disease.
Ann Int. Med. 90:85-91

2. Gordon T, Castelli WP, Hjørtland ML, Kannel WB, Dawlur TR.(1977)
High Density Lipoprotein as protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study.
Am J. Med. 62:707-714

3. Miller NE, Førde OH, Thelle DS, Mjøs OD (1977)
The Thrømso heart study: high density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case control study. Lancet I:965-968

4. Jackson RL, Morrisett JD, Gotto AM (1976)
Lipoprotein structure and metabolism.
Physiol Review 56:259-315

5. Roeschlau P, Vernt E, Gruber W 1974
Enzymatische Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum. Z Klin Chem Klin Biochem 12:403-407

6. Eggstein M, Kreutz FH. (1966)
Eine Bestimmung der Neutralfette in Serum und Gewebe. Klin Wschr. 44:262-267, 1966

7. Lopes Virella MF, Stone P, Ellis S, Collwell JA (1977)
Cholesterol determinations in high density lipoproteins by three different methods. Clin Chem 23:882-884

8. Schmitz, Jabs HU, Assmann G (1983)
Densitometric deter mination of phosphatidylcholine and sphingomyelin in high density lipoproteins.
Clin Chem 29:1435-1437

9. Assmann,G, Schriewert H, Funke H (1981
Zur Richtigkeit der HDL-Cholesterin- und HDL-Apolipoprotein A-I-Bestimmung nach Phosphorwolframsäure/MgC12-Präzipation Apolipoprotein B-haltiger Lipoproteine.
J Clin Chem Clin Biochem 19:273-278

10. Nie NH, Hull CH, Jenkins JC (1975)
SPSS (Statistical Package for Social Sciences for CDC (Control data Corporation 6400 Series eds. New York Mc Graw Hill)

11a. Sachs L (1978)
Angewandte Statistik. Berlin, Hamburg, New York, Springer

11b. Nemenyi P
Distribution free multiple comparisons. New York State University, New York Down State Medical Center 63

12. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, Mc Namara PM (1971)
Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease: The Framingham study.
Ann Int Med 74:1-12

13. Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ (1978)
Severity of coronary atherosclerosis related of lipoprotein concenttration.
Brit Md J II:389-391

14. Kladetzky RG, Assmann G, Walgenbach S, Tauchert P, Helb HD (1980)
Lipoproteins and apoproteins values in coronary patients. Artery 7:191-205

15. Hulleg OB, Ruselman RH, Bawol RD, Brand RJ (1980)
The association between triglycerides and coronary heart disease N Engl J Med 302:1383-1389

16. Carlson LA, Bottiger LE (1972)
Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol.
Lancet I:865-868

17. Weisweiler P (1985)
Diätetische Behandlung der Hyperlipoproteinämie, Senkung atherogener Lipidfraktionen bei Normalpersonen. Fortschritte der Medizin 103:148-151

18. Rees A, Shoulders CC, Stocks D,
Galton DJ, Baralle FE (1980)
DNA-polymorphism to human apo AI gene Relation to hypertriglyceridemia.
Lancet I:444-446

19. Scott D, Priestley LM, Knott TJ, Robertson ME,
Mann OY, Kostner G, Miller GJ, Miller NE (1985)
High density lipoprotein composition is altered by a common DNA polymorphism adjacent to apoprotein AII gene in man. Lancet I:771-773

20. Anderson DW (1978)
HDL cholesterol:the variable components.
Lancet I:819-820

21. Kostner GM, Marth E, Pfeiffer KA (1983)
Serum lipids and apolipoproteins as risk indicator for cerebrovascular disease.
Circulation 68 (Supp III):682A

22. Maciejko JJ, Holmes RD, Kottke BA, Zinsmeister BA,
Dink JM, Mao JT (1983)
Apolipoprotein AI as a marker of angiographically assessed coronary artery disease.
N Engl J Med 309:385-389

23. Avogaro P, Bon GB, Cazzalato Q, Quinci GB (1979)
Are apoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis ?
Lancet I:901-903

24. Fager G, Wiklund O, Olofson SO,
Wilhelmsen L, Bjonders G (1984)
Multivariable analysis of serum apolipoproteins and risk factors in relation to acute myocardial infarction Arteriosclerosis 1:273-279

25. Kukita H, Hamada M, Hiwada K, Kokubu T (1985)
Clinical significance of measuremants of serum apo AI, AII and B in hypertriglyceridemic male patients with and without coronary artery disease.
Atherosclerosis 55:143-149

26. Phillips NR, Havel RJ, Kane JP (1982)
Serum apolipoprotein A-I levels; Relationship to lipoproterin-lipid levels and selected dermographic variables.
Am J Epidem 116:302-313

27. Barret Connor E, Suarez L (1982)
A community study of alcohol and other factors associated with the distribution of high density lipoprotein cholesterol in older vs younger men.
Am J Epidem 115:888-893

28. Phillips NR, Havel RJ, Kane JP (1981
levels and interrelationships of serum and lipoprotein cholesterol and triglycerides, association with adiposity and the consumption of ethanol, tobacco and veverages containing caffeine.
Arteriosclerosis 1:13-24

29. Kannel WB (1981)
Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease
Am Heart J 101:319-326

30. Streja D, Mynin D (1978)
Effect of propanolol on HDL-Cholesterol concentration.
Brit. Med JII:495

31. Cauley JA, La Porte RE, Kuller LH,
Bates M, Sandler RB (1983)
Menopausal estrogen use, high density lipoprotein cholesterol subfractions and function.
Atherosclerosis 49:31-39

33. Merker R, Schwitteck W, Kladetzky RG, Kuhn H (1981)
Serumlipide unter chronischer Behandlung mit B-Rezeptorenblocker bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Z. Kardiol 70:455-461

34. Waal Manning HJ (1976)
Metabolic effect of B-adrenoreceptor blockers. Drugs 11 (Supp 1):121-126

L e b e n s l a u f

15.4.1956	geboren in Menden (Sauerland) Vater: Walter Oehm, Industriekaufmann Mutter: Anneliese Oehm geb. Esser,
April 1962	Einschulung in die Bischof-von-Ketteler-Schule, Menden-Lendringsen,
April 1966	Aufnahme in das Walburgis-Gymnasium, Menden
Juni 1974	Abitur,
Oktober 1974 bis März 1975	Praktikum im Krankenhaus Maria Hilf, Mönchengladbach,
April 1975 bis März 1978	Ausbildung als Krankenschwester im Krankenhaus Maria Hilf, Mönchengladbach,
April 1978	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf,
August 1979	Physikum,
August 1980	1. Staatsexamen,
Oktober 1980 bis März 1981	Studienaufenthalt an der Universität Wien,
März 1983	2. Staatsexamen,
April 1983 bis März 1984	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Düsseldorf und am Hospital "Zum Hl. Geist", Kempen,
April 1984	3. Staatsexamen,
seit Oktober 1984	Assistenzärztin in der Zentralen Anästhesieabteilung des Krankenhauses Maria Hilf, Mönchengladbach,
2.9.1986	Eheschließung mit Dr. med. Rainer Dresler.